

190

[12] Macdonald ME, Ambrose CM, Duyao MP, et al. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes[J]. Cell, 1993, 72(6): 971-983.

[13] Desplats PA, Kass KE, Gilmartin T, et al. Selective deficits in the expression of striatal-enriched mRNAs in Huntington's disease[J]. J Neurochem, 2006, 96(3): 743-757.

[14] Thomas EA. Striatal specificity of gene expression dysregulation in Huntington's disease[J]. J Neurosci Res, 2006, 84(6): 1151-1164.

[15] Becanovic K, Pouladi MA, Lim RS, et al. Transcriptional changes in Huntington disease identified using genome-wide expression profiling and cross-platform analysis[J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(8): 1438-1452.

[16] Hodgson JG, Agopyan N, Gutekunst CA, et al. A YAC mouse model for Huntington's disease with full-length mutant huntingtin, cytoplasmic toxicity, and selective striatal neurodegeneration[J]. Neuron, 1999, 23(1): 181-192.

[17] Yu JS, Koujak S, Nagase S, et al. PCDH8, the human homolog of PAPC, is a candidate tumor suppressor of

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.23.044

breast cancer[J]. Oncogene, 2008, 27(34): 4657-4665.

[18] Tayrac M, Etcheverry A, Aubry M, et al. Integrative genome-wide analysis reveals a robust genomic glioblastoma signature associated with copy number driving changes in gene expression[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2009, 48(1): 55-68.

[19] Ying J, Li H, Seng TJ, et al. Functional epigenetics identifies a protocadherin PCDH10 as a candidate tumor suppressor for nasopharyngeal, esophageal and multiple other carcinomas with frequent methylation [J]. Oncogene, 2006, 25(7): 1070-1080.

[20] Haruki S, Imoto I, Kozaki K, et al. Frequent silencing of protocadherin 17, a candidate tumour suppressor for esophageal squamous cell carcinoma [J]. Carcinogenesis, 2010, 31(6): 1027-1036.

[21] Imoto I, Izumi H, Yokoi S, et al. Frequent silencing of the candidate tumor suppressor PCDH20 by epigenetic mechanism in non-small-cell lung cancers [J]. Cancer Res, 2006, 66(9): 4617-4626.

(收稿日期:2014-02-24 修回日期:2014-04-18)

p38 MAPK 信号通路与慢性阻塞性肺疾病

丁 丽 综述, 江 涛[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院呼吸内科, 重庆 400016)

关键词:慢性阻塞性肺疾病;p38 丝裂原活化蛋白激酶;治疗
中图分类号:R563 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2014)23-3090-03

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种具有气流受限特征的可以预防和治疗疾病,气流受限不完全可逆、呈进行性发展^[1],与患者气道对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关。该病的肺功能损害不可逆转,且呈进行性加重,并可引起肺外的多系统临床表现^[2]。在发展中国家,COPD 的发病率及患病率、病死率在不断增加,预计到 2020 年左右,将成为全球第 3 大死亡原因^[3]。MAPKs 是一类丝/苏氨酸蛋白激酶,是信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要传递者,介导了多种细胞生理过程。p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)作为 MAPK 家族中的重要成员,参与了对多种炎性细胞因子和应激信号的传导,在 COPD 的发生、发展中有着重要作用。

1 p38 MAPK 信号传导途径

1.1 p38 MAPK 的发现及分布 1993 年 Brewster 等^[4]发现了这个由 360 个氨基酸组成的相对分子质量 38×10^3 的蛋白,1994 年 Han 等^[5]分离并克隆出该蛋白质,并命名为 p38 MAPK。目前,在哺乳动物中已发现 p38 α 、p38 β 、p38 γ 和 p38 δ 4 个亚型。他们在各组织中表达稍有差异。p38 α 在各种组织

中广泛存在,在肺中, α 亚型表达于平滑肌细胞、上皮细胞、免疫细胞;p38 β 在脑组织中含量最多;p38 γ 主要存在于骨骼肌;p38 δ 则多见于肺、肾、肠、唾液腺的表皮细胞及睾丸、胰腺、肾上腺、垂体和小肠等处。

1.2 p38 MAPK 的生物学特性 p38 MAPK 主要介导细胞外信号转导到细胞核,参与应激条件下细胞的生长、分化、周期、凋亡、炎症反应等过程^[6-7]。p38 MAPK 通路可被多种细胞外信号激活,如应激刺激(H_2O_2 、缺氧、热休克、放射线、紫外线等)、脂多糖(LPS)、炎性因子(TNF- α 、IL-1、IL-6 等)及 G⁺ 细菌细胞壁成分。内源性 p38 MAPK 静息状态的细胞中的细胞质基质及细胞核中均有分布,当细胞收到不同应激刺激时,p38 MAPK 通过上游的一个双重特异性 MAP 激酶 MKK3/6 磷酸化 Thr180 和 Tyr182 (TGY Motif) 而活化,活化后的 p38 MAPK 进入细胞核,通过不同的下游靶点,包括蛋白激酶(MAPK 活化蛋白激酶 2/3, MK2; MAPK-interacting kinase 1/2, MNK1/2; p38-调节/活化蛋白激酶, PRAK/MK5)、转录因子(激活转录因子-2、ATF-2、CHOP/GADD153、肌肉增强因子 2、MEF2、Elk-1、p53 等),发挥多重功能。刺激消失后,活化的 p38 MAPK 回到细胞质基质,接受下一个刺激^[8]。

作者简介:丁丽(1988—),硕士,主要从事慢性阻塞性肺疾病的发病机制及治疗方面研究。 [△] 通讯作者, Tel:13996122790; E-mail: j. tcq@163. com.

2 p38 MAPK 信号通路与 COPD

COPD 患者的病理表现是以中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞浸润为主的气道炎症,白三烯 B_4 (LTB_4)、白介素 8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等多种炎性介质参与了气道的慢性炎症反应。近年的研究发现,p38 MAPK 信号通路参与了 COPD 的炎症反应过程,并可能参与了糖皮质激素抵抗机制、肺动脉高压形成等。

2.1 p38 MAPK 信号通路与 COPD 炎症 在 COPD 患者肺泡壁中巨噬细胞及其他细胞中,p38 MAPK 活性是增加的,它可以被多种炎症信号活化,包括炎性因子、氧化应激、生长因子等;p38 信号通路与其他通路相互作用又可以调节炎症及细胞增殖。另外,p38 的活性还与肺功能损害及肺泡壁炎症程度相关^[9]。应用 p38 抑制剂,可抑制香烟诱导的肺内巨噬细胞及中性粒细胞的增加,减少环氧合酶-2、TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 等的产生和/或释放^[10-12],降低中到重度 COPD 患者的血清 C 反应蛋白 (CRP) 水平,同时一秒用力呼气容积 (FEV1) 和呼吸困难指数评分提高^[9]。

2.2 p38 MAPK 与糖皮质激素抵抗 尽管糖皮质激素是治疗包括哮喘在内的多种慢性炎症性及免疫性疾病的最好的抗炎药物^[13],但是由于大多 COPD 患者的相对激素抵抗(或者不敏感),糖皮质激素对稳定期 COPD 的抗炎效果有限^[14],这成为 COPD 治疗的主要障碍^[15]。糖皮质激素受体 (GR) 表达减少^[16] 及功能受损^[13] 被认为是 COPD 患者激素抵抗的可能机制之一。COPD 患者肺内 p38 MAPK 是增加的,p38 MAPK 可磷酸化 GR,减少 GR 核内转移及与 DNA 结合能力,使 GR 功能受损^[14-15]。p38 MAPKa、p38 MAPK β 、p38 MAPKg 特异性抑制剂可抑制上述对 GR 的磷酸化作用^[15]。MAPK 磷酸酶 1 (MKP-1) 是 p38 MAPK 的内源性抑制剂,糖皮质激素对来自 MKP1 基因敲除小鼠的巨噬细胞的抗炎作用是减弱的,来源于对糖皮质激素反应减弱的重度哮喘患者的肺泡巨噬细胞,经激素处理后,MKP-1 的表达量是减少的,与 p38 MAPK 活性的增加是一致的^[15]。

2.3 p38 MAPK 在 COPD 相关肺动脉高压发病机制中的作用 肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是一组预后差的疾病^[17],以逐渐增高的肺动脉压力和阻力为特征。肺动脉高压的定义为静息状态右心导管测定平均肺动脉压大于或等于 25 mm Hg^[18-19]。与肺疾病和/或缺氧相关的肺动脉高压是 WHO 肺动脉高压分类中的第 3 类^[19]。目前,有研究认为,PH 在 COPD 患者中的患病率在 30%~70% 之间^[20],它是肺心病的关键发病环节。缺氧引起的肺血管收缩被认为是 COPD 中 PH 发展的主要驱动因素^[17]。低氧高二氧化碳、氧化应激等能够引起 p38 MAPK 的活化,是 PH 形成的重要机制之一^[21],COPD 患者磷酸化 p38 MAPK (p-p38 MAPK) 蛋白表达趋势和肺动脉压力增高趋势一致(正相关)^[22]。p38 MAPK 在肺血管收缩中有重要作用,血管紧张素-II 可引起包括 p38 MAPK 在内的 MAPK 活化,并通过其磷酸化作用调节 G 蛋白,导致 cAMP 水平下降、血管阻力增加,这个过程可能是 PH 的促成因素之一^[21]。在牛的肺动脉平滑肌细胞中,过氧亚硝基 (ONOO-) 通过 PKC α -p38 MAPK 轴减弱异丙肾上腺素刺激的腺苷酸环化酶活性^[21],影响血管的扩张,但这是否参与 COPD 相关 PH 有待进一步的研究。慢性肺疾病相关 PH 患者存在血管内皮细胞功能障碍,p38 MAPK 的活化引起内皮细胞增殖、血管闭塞,而该种内皮细胞增殖可被 p38 MAPK 抑制剂完全阻止;另外,p38 MAPK/Elk-1 是内皮细胞增殖及异

常血管重建依赖的通路^[23]。

2.4 p38 MAPK 与 COPD 患者肌肉萎缩及代谢受损 肌肉萎缩连同纤维类型改变、代谢改变,是 COPD 患者外周肌肉功能障碍的特点。肌肉萎缩在 COPD 患者中患病率较高,约为 20%~40%^[24],它与 COPD 患者运动耐量的下降、肌肉力量的减弱、生活质量下降相关。p38 MAPK 的活性形式 (p-p38 MAPK) 可调节氧化应激诱导的肌肉萎缩盒 F 基因 (MAFbx/Atrogin) 和肌肉环状指基因 (MuRF1) 表达及泛素连接活性,MAFbx/Atrogin 和 MuRF1、蛋白泛素化水平与肌肉蛋白的降解及萎缩密切相关^[25]。与正常对照组比较,有肌肉萎缩的 COPD 患者股四头肌肉活检样品中,磷酸化 p38 MAPK 的量^[25]、MAFbx/Atrogin 和 MuRF1 的表达水平^[26]、蛋白聚泛素化水平^[25] 是增加的,Atrogin 蛋白表达增加与 p38 MAPK 的表达量及活性增加相关,而抑制 p38 MAPK 可阻滞 MAFbx/Atrogin 诱导基因^[25]。但也有报道称在稳定期 COPD 患者的股四头肌中 p38 MAPK 没被活化。因此,p38 MAPK 通路与 COPD 患者肌肉萎缩是否有关,有待继续研究。在 COPD 患者肌肉中,葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 及葡萄糖的转运和利用是减少的,而 p38 MAPK 过度表达可减少 GLUT4 的表达及收缩刺激的葡萄糖转运^[27],影响肌肉的糖代谢,进而影响肌肉正常功能。

2.5 p38 MAPK 抑制剂与 COPD 的治疗 p38 MAPK 抑制剂作为一种新的抗炎药物,近年来受到研究者青睐。Armstrong 等^[28] 研究显示,在肺泡巨噬细胞中,p38 MAPK 的活化对皮质类固醇不敏感;一种 p38 MAPK 抑制剂联合皮质醇的治疗具有协同的抗炎作用,能够减少 LPS 介导的来自 COPD 患者的肺泡巨噬细胞的细胞因子的产生。比起现有针对 COPD 的抗感染治疗措施,p38 MAPK 抑制剂不管是作为现有治疗的补充,还是用于对激素反应差的患者,都更有优势^[12]。由于 p38 MAPK 各亚型在不同的组织中表达,调节不同激酶的活性及不同下游基因的磷酸化,引起不同的常常相反的作用,因此产生许多不良反应,包括使肝酶升高、皮疹、心脏毒性、感染及中枢神经系统、GI 毒性,其安全性不能被接受。这促使人们探索不良反应更小的吸入性的抑制剂,如 ARRY371797、PF03715455 等有望用于临床^[9]。

3 小 结

COPD 作为一种呼吸系统主要的疾病,带来了沉重的经济和社会负担^[1],寻找有效的治疗靶点及药物是研究者们探索的方向。p38 MAPK 信号传导通路在 COPD 的病程中扮演了重要的角色,其阻滞剂可以减少炎症细胞及炎性因子释放,阻止 GR 功能受损等,使得 p38 MAPK 可能成为 COPD 有效的治疗靶点,其抑制剂可能为 COPD 有效的治疗药物^[9]。

参考文献:

- [1] Yan JH, Gu WJ, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease; a meta-analysis [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 27 (1): 83-89.
- [2] Doehner W, Haeusler KG, Endres M, et al. Neurological and endocrinological disorders: orphans in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Med*, 2011, 105 (Suppl 1): S12-19.
- [3] Jurado Gámez B, Feu Collado N, Jurado García JC, et al. Home intervention and predictor variables for rehospital-

- ization in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Arch Bronconeumol, 2013, 49(1):10-14.
- [4] Brewster JL, de Valoir T, Dwyer ND, et al. An osmosensing signal transduction pathway in yeast[J]. Science, 1993, 259(5102):1760-1763.
- [5] Han J, Lee JD, Bibbs L, et al. A MAP kinase targeted by endotoxin and hyperosmolarity in mammalian cells[J]. Science, 1994, 265(5173):808-811.
- [6] Lee J, Sun C, Zhou Y, et al. p38 MAPK-mediated regulation of Xbp1s is crucial for glucose homeostasis[J]. Nat Med, 2011, 17(10):1251-1260.
- [7] Chen J, Xie C, Tian L, et al. Participation of the p38 pathway in Drosophila host defense against pathogenic bacteria and fungi[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(48):20774-20779.
- [8] Gong X, Luo T, Deng P, et al. Stress-induced interaction between p38 MAPK and HSP70[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 425(2):357-362.
- [9] Banerjee A, Koziol-White C, Panettieri RJr. p38 MAPK inhibitors, IKK2 inhibitors, and TNF α inhibitors in COPD[J]. Curr Opin Pharmacol, 2012, 12(3):287-292.
- [10] Ratcliffe MJ, Dougall IG. Comparison of the anti-inflammatory effects of cilomilast, budesonide and a p38 mitogen activated protein kinase inhibitor in COPD lung tissue macrophages[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2012, 13(1):15.
- [11] Lau WK, Chan SC, Law AC, et al. The role of MAPK and Nrf2 pathways in ketanserine-elicited attenuation of cigarette smoke-induced IL-8 production in human bronchial epithelial cells[J]. Toxicol Sci, 2012, 125(2):569-577.
- [12] Armstrong J, Harbron C, Lea S, et al. Synergistic effects of p38 mitogen-activated protein kinase inhibition with a corticosteroid in alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 338(3):732-740.
- [13] Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions[J]. Br J Pharmacol, 2011, 163(1):29-43.
- [14] Marwick JA, Chung KF. Glucocorticoid insensitivity as a future target of therapy for chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2010, 5(9):297-309.
- [15] Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(3):636-645.
- [16] Haczku A, Panettieri RA Jr. Social stress and asthma; the role of corticosteroid insensitivity[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(3):550-558.
- [17] Andersen CU, Møllekjær S, Nielsen-Kudsk JE, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive and interstitial lung diseases[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(3):1795-1804.
- [18] Poor HD, Girgis R, Studer SM. World Health Organization III pulmonary hypertension[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2012, 55(2):119-127.
- [19] Escribano Subias P, Barberà Mir JA, Suberviola V. Current diagnostic and prognostic assessment of pulmonary Hypertension[J]. Rev Esp Cardiol, 2010, 63(5):583-596.
- [20] Minai OA, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management; pulmonary vascular disease; the global perspective[J]. Chest, 2010, 137(6 Suppl):39-51.
- [21] Chakraborti S, Roy S, Chowdhury A, et al. Role of PKC α -p38 MAPK-Gi α axis in peroxynitrite-mediated inhibition of β -adrenergic response in pulmonary artery smooth muscle cells[J]. Cell Signal, 2013, 25(2):512-526.
- [22] 唐兰兰, 成云, 王淑君, 等. 血塞通注射液降低患者肺动脉高压的作用及其机制[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(9):2042-2045.
- [23] Patel M, Predescu D, Tandon R, et al. A Novel p38 mitogen-activated protein Kinase/Elk-1 transcription factor-dependent molecular mechanism underlying abnormal endothelial cell proliferation in plexogenic pulmonary arterial hypertension[J]. J Biol Chem, 2013, 288(36):25701-25716.
- [24] Langen RC, Gosker HR, Remels AH, et al. Triggers and mechanisms of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(10):2245-2256.
- [25] Lemire BB, Debigaré R, Dubé A, et al. MAPK signaling in the quadriceps of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Appl Physiol, 2012, 113(1):159-166.
- [26] Riddoch-Contreras J, George T, Natanek SA, et al. p38 mitogen-activated protein kinase is not activated in the quadriceps of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. COPD, 2012, 9(2):142-150.
- [27] Doucet M, Dubé A, Joannisse DR, et al. Atrophy and hypertrophy signalling of the quadriceps and diaphragm in COPD[J]. Thorax, 2010, 65(11):963-970.
- [28] Armstrong J, Harbron C, Lea S, et al. Synergistic effects of p38 mitogen-activated protein kinase inhibition with a corticosteroid in alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 338(3):732-740.

(收稿日期:2014-03-08 修回日期:2014-06-14)